

Postmenopausale Osteopenie und Osteoporose

Epidemiologie, Prävention, Diagnostik, Therapie

In der Schweiz steht die Osteoporose an siebter Stelle der chronischen Erkrankungen. Aber nur 17,5% respektive 19,1% der Frauen über 65 Jahre geben an, sich derzeit respektive früher deswegen in ärztlicher Behandlung zu befinden respektive befunden zu haben*. Somit muss davon ausgegangen werden, dass Frauen unterdiagnostiziert und somit untertherapiert sind, was auch am geringen Krankheitsbewusstsein der Frauen liegen könnte.

PETRA STUTE

Die Osteoporose zählt zu den sogenannten Volkskrankheiten. Definiert wird sie als systemische Skeletterkrankung, die durch eine niedrige Knochenmasse und eine Verschlechterung der Mikroarchitektur des Knochengewebes charakterisiert ist – mit in der Folge vermehrter Knochenbrüchigkeit.

Aufgrund der knochenprotektiven Effekte der Östrogene sind vor allem Frauen nach der Menopause betroffen. Das geringe Krankheitsbewusstsein zeigt unter anderem eine aktuelle Studie mit 60 393 Frauen über 55 Jahre in zehn Ländern, in der das Frakturrisiko durch Selbsteinschätzung und FRAX® beurteilt wurde. 35% der Frauen schätzen ihr Frakturrisiko geringer als das gleichaltriger Frauen ein. Bei den Frauen mit Osteoporose liegt dieser Anteil sogar bei 57%. «Osteoporosis or fracture is something that never happens to the person herself, but most probably to others» (2). Durch den Rückgang der peri- und postmenopausalen HRT-Anwendungen seit 2002, welche zum Teil mit bis zu 80% beziffert wird (3), ist zu erwarten, dass die Problematik der Osteoporose zunimmt. Dies hat individuelle, soziale wie auch gesundheitsökonomische Folgen.

Epidemiologie

Das Lebenszeitrisko für eine osteoporotische Fraktur beträgt für eine 50-jährige Frau in der Schweiz 51,3%. Zu den häufigsten Frakturlokalisationen zählen altersabhängig Handgelenk, Wirbelkörper (WK) und Oberschenkelhals. Die Inzidenz für WK-Frakturen beträgt in der Schweiz bei postmenopausalen Frauen 486/100 000/Jahr und für Hüftfrakturen 621/100 000/Jahr. Etwa 30% der postmenopausalen Frauen mit Fraktur weisen auch eine erniedrigte Knochendichte (T-Score < -2,0) auf, sodass die Osteoporose bei dieser Personengruppe als wesentliche Ursache für die Fraktur entstehung anzusehen ist. Folgen von osteo-

poroseassoziierten Frakturen sind eine erhöhte Mortalität, akute und chronische Schmerzen, funktionelle Einschränkungen, Zunahme von Refluxbeschwerden und eine deutliche Reduktion der Lebensqualität.

Prävention

Präventionsziele sind

- in der *Primärprävention*: das Verhindern der Krankheit Osteoporose
- in der *Sekundärprävention*: das Verhindern einer ersten Fraktur bei bestehender Osteoporose
- in der *Tertiärprävention*: das Verhindern von weiteren Frakturen nach erlittenen osteoporotischen Frakturen.

Hinweise zur Primärprävention

Erstrebenswert ist, schon im jugendlichen und adoleszenten Alter dafür zu sorgen, dass ein bestmöglicher Wert für die maximale Knochenmasse (peak bone mass) erreicht wird. Weiteres Ziel in der Primärprävention ist es, den physiologischen Knochenmassenabbau nach der Menopause und im Alter zu verlangsamen. Die Schweizerische Vereinigung gegen Osteoporose (SVGO) gibt in ihren Leitlinien von 2010 folgende Empfehlungen (www.svgo.ch/):

- genügende Kalziumzufuhr (1000 mg/Tag)
- genügende Vitamin-D-Versorgung (≥ 800 E/Tag, (evtl. Vitamin-D-Supplementation, v.a. bei Mangelernährung bzw. verminderter Sonnenexposition von < 30 Minuten täglich von Armen und Gesicht)
- ausgeglichene Ernährung mit genügender Eiweisszufuhr (≥ 1 g/kg Körpergewicht)
- regelmässige körperliche Aktivität mit der Zielsetzung, Muskelkraft und Koordination zu fördern
- Sturzprophylaxe
- Vermeidung von Risikofaktoren wie Rauchen und übermässiger Alkoholkonsum sowie Einnahme von Medikamenten, welche den Knochenstoffwechsel

*Erhebungen des Bundesamtes für Statistik 2007

beeinflussen (Glukokortikoide, Antiepileptika, suppressive Schilddrüsenhormontherapie u.a.)

- nach Abwägen der Vor- und Nachteile die Anwendung einer *Hormonersatztherapie (HRT) bei Frauen in der frühen Menopause* (< 45. Lebensjahr). Zu beachten: Vor allem in den ersten 3 bis 4 Jahren nach der Menopause sinkt die Knochendichte im Bereich der Wirbelsäule um 10 bis 12% und im Bereich der Hüfte um 6 bis 10%.

An dieser Stelle sei auf die aktuelle Kontroverse zur Kalziumsupplementation hingewiesen. In einer aktuellen Metaanalyse zeigte sich, dass das Herzinfarktrisiko bei Kalziumsupplementation signifikant erhöht war (pooled RR 1,27; 95%-KI 1,01–1,59, p = 0,038). Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass eine Kalziumsupplementation (ohne Kombination mit Vitamin D) das Herzinfarktrisiko erhöht, und empfahlen eine diesbezügliche Reevaluierung der Empfehlungen bei der Behandlung der Osteoporose (1). Die Ergebnisse stehen im Widerspruch zur bisherigen These des günstigen kardiovaskulären Einflusses von Kalzium, welche auf Observationsstudien, Lipid- und Blutdruckdaten basiert. Die Autoren spekulieren, dass der maximale Serumkalziumspiegel durch Kalziumpräparate derart erhöht wird, dass aufgrund einer progredienten vaskulären Kalzifikation kardiovaskuläre Ereignisse in der Folge häufiger auftreten. Diese Hypothese basiert vor allem auf Daten von Patienten mit chronischem Nierenversagen, denen Kalziumpräparate verabreicht wurden. Nicht bekannt ist, ob dieser pathogenetische Mechanismus auf gesunde, postmenopausale Frauen extrapoliert werden kann. Zu beachten ist, dass das Serumphosphat bei chronischem Nierenversagen erhöht und somit das Kalziumphosphatprodukt ebenfalls stark erhöht ist. Auch wenn die renale Funktion mit zunehmendem Alter abnimmt, so steigt doch das Serumphosphat erst ab Stadium 4 des Nierenversagens an. Somit sind die Resultate der Metaanalyse eher für die Formulierung von Hypothesen und weniger für Konsequenzen im Praxisalltag zu gewichten. Die Analyse macht jedoch noch einmal deutlich, dass der weitverbreitete Einsatz von Nahrungsergänzungspräparaten wie Kalzium

Tabelle 1:

Risikofaktoren für ein erhöhtes Frakturrisiko (www.svgo.ch)

Frauen mit	< 50 Jahre	50-60 Jahre	> 60 Jahre
Wirbelfraktur(en)	+ (D)	+ (A)	+ (A)
oralen Glukokortikoiden > 5,0 mg/Tag Prednisolonäquivalent > 3 Monate	+ (A)	+ (A)	+ (A)
Cushing-Syndrom	+ (B)	+ (B)	+ (A)
primärem Hyperparathyreoidismus (pHPT)	+ (B)	+ (B)	+ (B)
Hypogonadismus (auch vorzeitiger Menopause < 42 Jahre)	+ (D)	+ (B)	+ (B)
Therapie mit Glitazonen nicht vertebralem Frakturen nach dem 50. Lebensjahr		+ (D) **	+ (A) + (A)
Therapie mit Aromatasehemmern antiandrogener Therapie		**	+ (A) + (A)
rheumatoider Arthritis		**	+ (A)
proximaler Femurfraktur eines Elternteils			+ (A)
Untergewicht (BMI < 20)			+ (A)
Nikotinkonsum			+ (A)
multiplen Stürzen (mehr als 1-mal in den letzten 12 Monaten)			+ (A)
Immobilität (kann ohne fremde Hilfe nicht ins Freie)			+ (A-B)
Diabetes mellitus Typ 1			+ (A)
TSH-Werte < 0,3 mU/l			+ (B)

** Einzelfallentscheidung;
+ Indikation für diagnostische Intervention (DXA, evt. zusätzliche Laboruntersuchungen)
A, B, C, D: Evidenzgrade

und Vitamin D (in zum Teil hohen Dosen) nicht blind erfolgen sollte, solange deren Sicherheit nicht eindeutig bewiesen ist. Der in der individuellen Ernährung enthaltene Kalziumgehalt sollte daher in die Berechnung des defizitären Tagesbedarfs mit einberechnet werden.

Diagnostik

Eine Diagnostik wird bei allen Personen empfohlen, bei denen anhand klinischer Risikofaktoren (Tabelle 1) ein erhöhtes Frakturrisiko zu erwarten ist, sowie bei Vorliegen sekundärer Ursachen für eine Osteoporose. Die Diagnostik umfasst Anamnese und klinische Beurteilung, konventionelles Röntgen, Densitometrie, Labor und die Evaluation des Frakturrisikos mittels FRAX®.

Anamnese und klinische Beurteilung

Bei der Anamnese werden Allgemeinzustand, Beschwerdebild, Risikofaktoren, Fraktur- und Sturzanamnese, Krankheiten oder Medikamente mit Einfluss auf den Knochenstoffwechsel oder auf Stürze erfasst. Die klinische Untersuchung umfasst die Bestimmung von Körpergröße und -gewicht (BMI kg/m³), um ein Untergewicht

oder eine relevante Körpergrößenabnahme (> 3,5 cm) zu erfassen. Des Weiteren wird nach Hinweisen für eine sekundäre Osteoporose oder Malignome gefahndet. Das Sturzrisiko kann per «Short Physical Performance Battery» oder Einzeltests wie «Timed up and go», «Chair Rising Test» und Tandemmanöver ermittelt werden (Testablauf siehe www.svgo.ch).

Konventionelles Röntgen

Konventionelle Röntgenaufnahmen der BWS und LWS in zwei Ebenen werden bei klinischen Hinweisen für Frakturen empfohlen. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass frische Wirbelkörperbrüche in der Frühphase radiologisch oft nicht eindeutig nachweisbar sind. Alternativ kommt das vertebrale Frakturassessament mittels DXA infrage (bei niedrigerer Strahlenexposition, aber geringerer Bildqualität). Hierdurch kann auch in der Verlaufskontrolle die Entwicklung (neue Frakturen, Verschlechterung vorbestehender Frakturen) erfasst werden. Eine Skelettszintigrafie ist bei Verdacht auf ein Malignom wegweisend (Ausnahme: Verdacht auf multiples Myelom; hier zuerst MRI).

Tabelle 2:

Labordiagnostik

Laborparameter	Fragestellung
differenziertes Blutbild	hämatologische Pathologien
BSG/C-reaktives Protein	↑ DD entzündliche Ursachen und multiples Myelom
Serumkalzium	↑ 1° HPT oder andere Ursachen einer Hyperkalzämie ↓ 2° HPT, Malabsorption
Serumphosphat	↓ 2° HPT, Malabsorption
alkalische Phosphatase (AP)	↑ Osteomalazie
Gamma-GT	DD einer hepatisch bedingten AP-Erhöhung
Serumkreatinin und eGFR**	renale Osteopathie
Serumeiweiss-Elektrophorese	Hinweise für multiples Myelom
TSH	Hyperthyreose: < 0,3 mU/L endogen oder durch L-Thyroxin-Medikation bedingt
25-(OH-)Vitamin D ₃ bei Hypo-, Hyperkalzämie, v.a. Mangelernährung	Vitamin-D-Mangel
intaktes PTH bei Hypo-, Hyperkalzämie	DD 1°HPT, 2°HPT, Tumorhyperkalzämie
FSH bei Amenorrhö der Frau vor dem Menopausalalter (51. Lebensjahr)	andere Ursachen für Hypogonadismus
Tryptase (evt.)	Mastozytose
Knochenresorptionsmarker	Evaluation Knochenumbaurate

Abkürzungen: ** eGFR = errechnete Kreatinin-Clearance (Cockcroft-Gault oder MDRD); HPT = Hyperparathyreoidismus

Tabelle 3:

Interventionsschwelle in Abhängigkeit vom absoluten 10-Jahres-Frakturrisiko

Alter	absolutes Frakturrisiko (FRAX®)
50 Jahre	≥ 10%
60 Jahre	≥ 15%
70 Jahre	≥ 30%
80 Jahre	≥ 40%

auf Knochenstoffwechsel/ Stürze) und klinischer Untersuchung (z.B. relevante Grössenminderung).

Bei multiplen typischen osteoporotischen WK-Frakturen im Röntgen oder frischen petrochantären Frakturen ist zum Beispiel bei multimorbiden Patienten oder messtechnischen Schwierigkeiten ein Verzicht auf eine Knochendichtemessung vor der Therapieeinleitung möglich. DXA-Indikationen mit Pflichtleistungscharakter gemäss Krankenversicherungsgesetz in der Schweiz (KLV-Anhang 1 Abs. 9) sind:

- klinisch manifeste Osteoporose (ab T-Score < -2,5)
- Knochenbruch durch inadäquates Trauma
- Steroidlangzeitbehandlung
- Hypogonadismus
- gastrointestinale Erkrankungen (Malabsorption, M. Crohn, Colitis ulcerosa)
- primärer Hyperparathyreoidismus bei unklarer Operationsindikation
- Osteogenesis imperfecta
- Verlaufskontrolle unter Therapie (alle 2 Jahre).

Der quantitative Ultraschall (QUS) der Ferse kann das Risiko osteoporotischer Frakturen bei postmenopausalen Frauen (Hüftfrakturen, Wirbelfrakturen, nicht vertebrale Frakturen) voraussagen. Die Prädiktion des Frakturrisikos ist unabhängig von jener der DXA. Für die Diagnose, Therapieindikation und Verlaufskontrolle kann der QUS der Ferse jedoch nicht verwendet werden (www.svg.ch).

Labordiagnostik

Hauptziel der Laboruntersuchung ist der Ausschluss respektive Nachweis der häufigsten sekundären Osteoporoseursachen und anderer Osteopathien. Eine Laboruntersuchung ist indiziert bei:

Densitometrie

Die Densitometrie per DXA-Messung wird an der LWS (Mittelwert der beurteilbaren Wirbel L1–L4), am Gesamtfemur und am Femurhals (Einzelmessung oder Mittelwert aus Femur links und rechts) durchgeführt. Für die Abschätzung des 10-Jahres-Frakturrisikos ist der niedrigste Wert von LWS, Femurhals und Gesamtfemur ausschlaggebend. Die densitometrische Klassifikation der Osteoporose erfolgt nach WHO (gilt nur für die DXA der Wirbelsäule oder des proximalen Femurs). Als Referenzwert gilt der

Mittelwert junger Erwachsener (T-Score). Ein 10%iger Knochendichteverlust entspricht etwa einer -1 Standardabweichung beim T-Score.

Die Osteodensitometrie mittels DXA wird somit empfohlen bei:

- Wirbelkörperfrakturen spontan oder nach inadäquatem Trauma
- peripheren Frakturen nach inadäquatem Trauma
- sekundären Ursachen und Risikofaktoren (Tabelle 1)
- auffälliger Anamnese (z.B. Krankheiten oder Medikamente mit Einfluss

Tabelle 4:

Spezifische medikamentöse Therapie

Wirkstoff	Wirbelkörperfrakturen	Nicht vertebrale Frakturen	Hüftfrakturen
Alendronat	A	A	A
Ibandronat	A	A#	nae
Risedronat	A	A	A
Zoledronat	A	A	A
Calcitonin	A	nae	nae
Calcitriol	A	nae	nae
Raloxifen	A	nae	nae
Strontium Ralenat	A	A	A#
Denosumab	A	A	A
Tereparatid	A	A	nae
HRT	A	A	A

Abkürzungen: A: Evidenzgrad, nae = nicht adäquat evaluiert; # = nur in Untergruppen von Patienten (Post-hoc-Analysen); HRT = Hormonersatztherapie

Tabelle 5:

Indikation, Nebenwirkungen und Kontraindikationen der Bisphosphonate

(Arzneimittel-Kompodium der Schweiz)

Wirksubstanz	Indikation	SL/LIM	Häufige Nebenwirkungen (NW) ($\geq 1/100$)	Kontraindikationen (KI)
Alendronat (Fosamax®) 10 mg	Behandlung der Osteoporose bei Frauen nach der Menopause und bei Männern Behandlung und Verhinderung der glukokortikoidinduzierten Osteoporose bei Männern und Frauen	dokumentierte Osteoporose (Reduktion um mehr als 2,5 SD bei der Osteodensitometrie oder bei Fraktur)	Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, Dyspepsie, Verstopfung, Diarrhö, Flatulenz, Ösophagusulkus, Dysphagie, Völlegefühl, Reflux, muskulo-skeletale Schmerzen	akute Entzündungen des GI-Trakts, klinisch manifeste Osteomalazie, Erkrankungen des Ösophagus, Unvermögen, 30 Minuten lang eine aufrechte Haltung einzunehmen, Niereninsuffizienz mit einer Kreatinin-Clearance < 30 ml/min, Hypokalzämie, Schwangerschaft und Stillzeit
Alendronat (Fosamax®) 70 mg	Behandlung der Osteoporose bei Frauen nach der Menopause und bei Männern Behandlung und Verhinderung der glukokortikoidinduzierten Osteoporose bei Männern und Frauen	in SL, keine LIM	siehe Alendronat 10 mg	siehe Alendronat 10 mg
Alendronat (Fosavance®)	Behandlung der Osteoporose bei Frauen nach der Menopause und bei Männern, wenn eine adäquate Vitamin-D-Versorgung nicht gewährleistet ist	dokumentierte Osteoporose (Reduktion um mehr als 2,5 SD bei der Osteodensitometrie oder bei Fraktur)	siehe Alendronat 10 mg	siehe Alendronat 10 mg
Ibandronat oral (Bonviva®)	Therapie der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zur Reduktion des Risikos von vertebralem Frakturen	dokumentierte Osteoporose (Reduktion um mehr als 2,5 SD bei der Osteodensitometrie oder bei Fraktur)	siehe Alendronat 10 mg	siehe Alendronat 10 mg
Ibandronat i.v. (Bonviva®)			Kopfschmerzen, Dyspepsie, Übelkeit, Brechreiz, Bauchschmerzen, Diarrhö, Obstipation, Gastritis, Exanthem, Arthralgie, Myalgie, Schmerzen des Bewegungsapparats, Rückenschmerzen, grippeähnliche Erkrankung, Müdigkeit	unkorrigierte Hypokalzämie
Risedronat (Actonel®)	Behandlung und Prävention der Osteoporose bei Frauen nach der Menopause Behandlung der Osteoporose bei Männern Behandlung und Prävention der glukokortikoidinduzierten Osteoporose bei Männern und Frauen Behandlung von Patienten mit Paget-Krankheit der Knochen Voraussetzung für die Einleitung einer Präventionsbehandlung der postmenopausalen Osteoporose ist ein densitometrisch (DXA) festgehaltener T-Wert von < -1 an der Wirbelsäule oder am distalen Vorderarm Eine Behandlung der Osteoporose wird ab einem T-Wert von $< -2,5$ oder dem Vorliegen manifester atraumatischer Frakturen eingeleitet	dokumentierte Osteoporose bei einem densitometrisch festgehaltenem T-Wert, gemessen am Becken oder an der LWS, von mindestens -2 SD der Osteoporose oder bei Fraktur Paget-Krankheit der Knochen	siehe Alendronat 10 mg	siehe Alendronat 10 mg
Zoledronat (Aclasta®)	Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen und bei Männern Prävention klinischer Frakturen nach Schenkelhalsfraktur bei Männern und Frauen Behandlung und Prävention der glukokortikoidinduzierten Osteoporose bei Männern und Frauen Behandlung von Morbus Paget des Knochens	dokumentierte Osteoporose (Reduktion um mehr als 2,5 SD bei der Osteodensitometrie oder bei Fraktur) sowie Morbus Paget	Fieber, Myalgie, grippeähnliche Symptome, Arthralgie, Kieferschmerzen, Kopfschmerzen, Schwindel, Übelkeit, Erbrechen, Diarrhö, Nachtschweiss, Müdigkeit, Asthenie, Unwohlsein	Hypokalzämie, Schwangerschaft und Stillzeit

Abkürzungen: SL = Spezialitätenliste; LIM = Limitationen; NW = Nebenwirkungen; KI = Kontraindikationen; SD = Standardabweichung

Tabelle 6:

Indikation, Nebenwirkungen und Kontraindikationen von Raloxifen

(Arzneimittel-Kompodium der Schweiz)

Wirksubstanz	Indikation	SL/LIM	Häufige Nebenwirkungen (NW) (≥ 1/100)	Kontraindikationen (KI)
Raloxifen (Evista®)	Behandlung und Prävention der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen. Voraussetzung für die Einleitung einer Präventionsbehandlung der postmenopausalen Osteoporose ist ein densitometrisch (DXA) festgehaltener T-Wert von mindestens -1 an der Wirbelsäule oder am distalen Vorderarm. Bei der Behandlung der Osteoporose wird die Inzidenz vertebraler Frakturen signifikant reduziert. Die Reduktion der Inzidenz nicht vertebraler Frakturen ist nicht belegt.	Behandlung und Prävention (bei einem densitometrisch festgehaltenen T-Wert von mindestens -1) der Osteoporose oder bei Fraktur	Hitzewallungen, Wadenkrämpfe, grippeähnliche Symptome, periphere Ödeme, Cholelithiasis	Prämenopause, bestehende oder in der Vorgeschichte aufgetretene venöse thromboembolische Ereignisse, einschliesslich tiefer Venenthrombose, Lungenembolie und Retina-Venenthrombose, eingeschränkte Leberfunktion einschliesslich Cholestase, schwere Niereninsuffizienz, ungeklärte Uterusblutungen

Abkürzungen: SL = Spezialitätenliste; LIM = Limitationen; NW = Nebenwirkungen; KI = Kontraindikationen

Tabelle 7:

Indikation, Nebenwirkungen und Kontraindikationen von Teriparatid

(Arzneimittel-Kompodium der Schweiz)

Wirksubstanz	Indikation	SL/LIM	Nebenwirkungen (NW) (≥ 2% in RCT)	Kontraindikationen (KI)
Teriparatid (Forsteo®)	Behandlung postmenopausaler Frauen mit manifester Osteoporose und hohem Frakturrisiko Behandlung von Männern mit primärer oder hypogonadaler Osteoporose mit hohem Frakturrisiko Behandlung der glukokortikoidinduzierten Osteoporose bei Erwachsenen mit erhöhtem Frakturrisiko	Zur Second-line-Behandlung von postmenopausalen Frauen und Männern mit neuen radiologisch dokumentierten osteoporosebedingten WK-Frakturen, die nach einer mindestens 6-monatigen Therapie mit Calcitonin, SERM, Denosumab oder einem Bisphosphonat auftraten. Zur Behandlung von Männern und Frauen mit etablierter glukokortikoidinduzierter Osteoporose bei ungenügender Wirksamkeit oder schlechter Verträglichkeit einer Therapie mit einem Bisphosphonat. Maximale Therapiedauer 24 Monate. Die Indikationsstellung darf nur durch Fachärzte (Endokrinologen, Rheumatologen) erfolgen.	(Kopf-)Schmerzen, Schwäche, Hypertonie, Angina pectoris, Synkope, Übelkeit, Obstipation, Diarrhö, Dyspepsie, Erbrechen, Arthralgie, Beinkrämpfe, Schlaflosigkeit, Depression, Schwindel, Rhinitis, vermehrtes Husten, Pneumonie, Pharyngitis, Dyspnoe, Rash, Schwitzen	vorbestehende Hyperkalzämie, schwere Beeinträchtigung der Nierenfunktion, Schwangerschaft, Stillzeit, andere Knochenstoffwechselkrankheiten ausser einer primären Osteoporose (einschliesslich Hyperparathyreoidismus und Paget-Syndrom), ungeklärte Erhöhung der alkalischen Phosphatasespiegel, vorausgegangene Strahlentherapie des Skeletts, vorausgegangene Strahlentherapie mit externer Strahlenquelle oder implantierter Strahlenquelle, bei der das Skelett im Strahlenfeld liegt, vorherige oder bestehende Knochenmetastasen oder maligne Knochentumoren. Kinder: Forsteo wurde nicht bei Kindern untersucht. Forsteo soll bei Kindern und jungen Erwachsenen mit offenen Epiphysen nicht angewendet werden.

Abkürzungen: SL = Spezialitätenliste; LIM = Limitationen; NW = Nebenwirkungen; KI = Kontraindikationen; RCT = randomisiert kontrollierte Studie

Tabelle 8:

Indikation, Nebenwirkungen und Kontraindikationen von Denosumab

(Arzneimittel-Kompodium der Schweiz)

Wirksubstanz	Indikation	SL/LIM	Häufige Nebenwirkungen (NW) (≥ 1/100)	Kontraindikationen (KI)
Denosumab (Prolia®)	Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen zur Verhinderung vertebraler und nicht vertebraler Frakturen Begleitbehandlung bei Frauen mit Brustkrebs unter adjuvanter Behandlung mit Aromataseinhibitoren und bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie, wenn ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegt	Behandlung der Osteoporose bei postmenopausalen Frauen (Reduktion um mehr als 2,5 SD bei der Osteodensitometrie oder bei Fraktur), Begleitbehandlung bei Frauen mit Brustkrebs mit adjuvanter Behandlung mit Aromatasehemmern und bei Männern mit Prostatakarzinom unter Hormonablationstherapie, wenn ein erhöhtes Frakturrisiko vorliegt; nach Abschluss der adjuvanter Behandlung mit Aromatasehemmern oder der Hormonablation ist auch die Behandlung mit Prolia zu beenden.	Harnwegsinfektion, Infektion der oberen Atemwege, Ischialgie, Katarakte (bei Patienten mit Prostatakrebs unter Hormonablation), Hautausschlag, Gliederschmerzen, Verstopfung	Hypokalzämie

Abkürzungen: SL = Spezialitätenliste; LIM = Limitationen; NW = Nebenwirkungen; KI = Kontraindikationen; SD = Standardabweichung.

- Frakturen nach Bagateltraumata
- Hinweisen für eine sekundäre Grunderkrankung (in ca. 5% der Fälle), die sich aus Anamnese und/oder klinischer Untersuchung ergeben.

Die Laboruntersuchung umfasst die Parameter wie in *Tabelle 2* angegeben.

Evaluation des Frakturrisikos per FRAX®

Der von der WHO entwickelte Algorithmus FRAX® (= WHO Fracture Risk Assessment) schätzt das absolute 10-Jahres-Risiko für Hüftfrakturen und das 10-Jahres-Risiko für weitere schwere Frakturen (Hüfte, Wirbelsäule, Unterarm, proximaler Humerus) (www.shef.ac.uk/FRAX). Seit 2009 sind Risikoberechnungen basierend auf epidemiologischen Daten der Schweiz verfügbar. Die Evaluation des 10-Jahres-Frakturrisiko mit FRAX® basiert auf dem Alter und den Risikofaktoren bereits erlittener Frakturen, auf einer (zu erfragenden) proximalen Femurfraktur eines Elternteils, auf Nikotin-/Alkoholkonsum, auf BMI ≤ 20, auf Glukokortikoidtherapie, auf rheumatoider Arthritis, auf anderen sekundären Ursachen für Osteoporose und auf den DXA-Knochenmineralgehaltswerten am Femurhals («FRAX® is spineless»).

Ein grosser Vorteil von FRAX® ist, dass es bis zum heutigen Zeitpunkt das beste Tool darstellt, welches leicht erfassbare Risikofaktoren berücksichtigt, für beide Geschlechter zulässig ist und weltweit validiert wurde. Die Einschränkungen des FRAX® sind beispielsweise, dass es nur bei unbehandelten Patienten angewendet werden kann (ausser bei Gabe von Kalzium/Vitamin D). Erhöhte Knochenabbaurate, Stürze und eingeschränkte Mobilität werden nicht berücksichtigt. Es kann nur ab einem Alter ≥ 45 Jahre angewendet werden. Dieses Tool beantwortet auch nicht die Frage, ab welchem Risiko eine spezifische «Antifaktur-Behandlung» verordnet werden kann/soll, da hierfür Kosteneffektivitätsmodellierungen notwendig sind, die länderspezifisch sein müssen. Die Zukunft von FRAX® wird ganz wesentlich davon abhängen, inwiefern ein hoher FRAX®-Score im Verlauf auf eine spezifische Therapie reagiert. Hier werden Validierungsdaten dringend erwartet. FRAX® und DXA wirken nicht alternativ, sondern komplementär, mit dem Ziel der weiteren Erhöhung des prädiktiven Werts der DXA-Messung bezüglich Fraktur. Die Indikation für eine spezifische Osteoporosetherapie richtet sich nach der

Knochendichte. Alle relevanten Therapiestudien wurden an Kollektiven mit niedriger Knochendichte mit oder ohne Fraktur durchgeführt. Es gibt keine Studie, die zeigt, dass die in der Schweiz zugelassenen Medikamente Frakturen verhindern, wenn sie ausschliesslich aufgrund von nicht knochedichtebasierenden Frakturrisikofaktoren angewendet werden.

Therapie

Die Therapie umfasst *Basismassnahmen* (siehe Abschnitt Prävention) mit den Zielen Erhalt der Mobilität, Vermeiden von Stürzen und Korrektur von Ernährungsdefiziten.

Eine *Indikation zur medikamentösen spezifischen Therapie* besteht gemäss SVGO:

- bei bereits erlittener Fraktur:
Bei Wirbelfraktur oder Fraktur eines proximalen Femurs ist eine spezifische medikamentöse Therapie indiziert. Bei einer peripheren Fraktur nach Bagateltrauma sollte das Frakturrisiko mit FRAX® evaluiert und eine Interventionsentscheidung basierend auf dem absoluten Frakturrisiko gefällt werden.

■ ohne Frakturen:

Eine medikamentöse Therapie wird empfohlen, wenn das geschätzte absolute 10-Jahres-Risiko für eine osteoporotische Fraktur dem absoluten Risiko einer Person gleichen Alters mit prävalenter Fraktur entspricht (Tabelle 3) oder der T-Score $-2,5$ (LWS ap oder Femur [Hals oder Total]) beträgt.

Die Therapieentscheidung bei Glukokortikoidtherapie sollte auf hierfür entwickelten Guidelines basieren und nicht auf FRAX®.

Spezifische medikamentöse Therapie

Als wichtigste pharmakologische Therapiemöglichkeiten stehen Bisphosphonate, Parathormonpeptide, Raloxifen, Strontiumranelat (nicht in der Schweiz), Denosumab und – mit Einschränkungen – die Hormonersatztherapie (HRT) zur Verfügung (Tabelle 4) (www.svggo.ch).

Die Bedeutung der HRT zur Prävention und Therapie der Osteoporose bei asymptomatischen Frauen mit «rechtzeitiger» Menopause (51. Lebensjahr) ist in den letzten Jahren zurückgegangen. Bei der frühen und vorzeitigen Menopause spielt sie jedoch auch in Hinblick auf andere langfristige Östrogenmangelfolgen nach wie vor eine wesentliche Rolle (3). Eine gute Übersicht über die einzelnen Substanzen bietet auch die Schweizer Gesellschaft für Rheumatologie (SGR) (www.rheuma-net.ch). Bei der Präparatewahl spielen neben der Wirksamkeit bezüglich Frakturprävention auch andere Faktoren eine Rolle. Hierzu zählen Kosten, Applikationsmodus, Sicherheit und Verträglichkeit.

Bisphosphonate

Bisphosphonate beeinflussen den Osteoklastenstoffwechsel. Indikationen, Details zu Wirkungen, Nebenwirkungen und Kontraindikationen sind in Tabelle 5 angegeben.

Berichte in der Laienpresse über mögliche Nebenwirkungen der Bisphosphonate haben dafür gesorgt, dass einige Patienten ihre Medikation selbstständig beendet haben. Nach wie vor ein «Dauerbrenner» in diesem Kontext ist das Thema Kiefernekrose (ONJ) infolge einer Behandlung mit Bisphosphonaten. Die Komplikation ONJ wird jedoch vor allem

bei intravenös verabreichten Bisphosphonaten in onkologischer Indikation beobachtet und sehr selten unter oraler Therapie bei osteoporotischer Indikation beschrieben. Eine ONJ findet man gehäuft im Zusammenhang mit Zahnextraktionen, Implantationen und schlechter Mundhygiene. Bei Osteoporosepatienten unter Bisphosphonaten mit erforderlichem dentoalveolärem Eingriff ist gemäss neuesten Empfehlungen der American Society for Bone and Mineral Research aber keine Unterbrechung der Behandlung notwendig (www.rheuma-net.ch). Die Bisphosphonattherapie sollte/kann bei unkomplizierten Fällen bis zu fünf Jahre betragen. Von einigen Experten wird danach für einzelne mit Bisphosphonaten behandelte Patienten eine sogenannte «drug holiday» empfohlen.

Raloxifen

Raloxifen (Tabelle 6) gehört zu den selektiven Östrogenrezeptormodulatoren (SERM). In der Schweiz steht es seit 1998 zur Behandlung der Osteopenie und Osteoporose zur Verfügung. In den USA wurde die Indikation 2007 auf die Prävention des Mammakarzinoms bei postmenopausaler Osteoporose und die Prävention des postmenopausalen Mammakarzinoms bei hohem Mammakarzinomrisiko erweitert. Seit Februar 2011 ist ein weiteres SERM, Bazedoxifen (Conbriza®), zur Behandlung der postmenopausalen Osteoporose bei Frauen mit einem erhöhten Frakturrisiko in der Schweiz erhältlich.

Teriparatid

Teriparatid 1-34 PTH, ein rekombinantes humanes Parathormon-Fragment, ist derzeit das einzige in der Schweiz zugelassene Präparat dieser Substanzklasse. Es hemmt die Knochenresorption und fördert den Knochenanbau (vgl. Tabelle 7).

Denosumab

Denosumab ist ein humaner monoklonaler Antikörper, der im Knochenstoffwechsel die Effekte von Osteoprotegerin imitiert. Als ein IgG2-anti-RANKL-Antikörper mit sehr hoher RANKL-Affinität hemmt er dessen Interaktion mit RANK (vgl. Tabelle 8).

Therapieverlaufskontrolle

Das Therapiemonitoring umfasst in der Regel wiederholte Messungen der Knochenmineralgehaltswerte (alle 2 Jahre) oder auch von Markern der Knochenformation und -resorption (alle 3 bis 6 Monate ab Therapiebeginn) (www.svggo.ch).

Fazit

Die Krankheit Osteoporose und ihre Folgen werden in den nächsten Jahren aufgrund der demografischen Entwicklung und des Rückgangs der HRT-Anwendungen noch mehr in den Vordergrund rücken. Inzwischen steht mit FRAX® ein validiertes Tool zur individuellen Beurteilung des Frakturrisikos zur Verfügung, welches die DXA-Messung ergänzt. Neben den Basismassnahmen der Primärprävention, die nicht zu vergessen sind, haben wir inzwischen viele verschiedene spezifische Therapieoptionen, die eine auf die individuelle Situation zugeschnittene, langfristig staffelbare Behandlung erlauben. ■



PD Dr. med. Petra Stute
Stv. Leiterin der Abteilung für Gynäkologische Endokrinologie und Reproduktionsmedizin
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Inselspital
3010 Bern
E-Mail: petra.stute@insel.ch

Quellen:

Sämtliche Referenzen bis auf die unten genannten sind auf den Homepages der SVGGO (www.svggo.ch) und SGR (www.rheuma-net.ch) zu finden. Die Indikationen, Kontraindikationen und Nebenwirkungen entstammen dem aktuellen Arzneimittel-Kompendium der Schweiz.

1. Bolland MJ, Avenell A, et al.: Effect of calcium supplements on risk of myocardial infarction and cardiovascular events: meta-analysis. *BMJ* 2010; 29, 341: c3691.
2. Ceausu I.: Education and information: important tools in assessing the risks and prevention of osteoporosis fractures. *Climacteric* 2010; 13(6): 530–3.
3. Richard J. Santen, D. et al.: Postmenopausal Hormone Therapy. *An Endocrine Society Scientific Statement. J Clin Endocrinol Metab* 2010, 95(Suppl 1): S1–S66.